

NOUVEAUTÉS COURS 2 : IDENTIFICATION D'UNE MOLÉCULE À VISÉE THÉRAPEUTIQUE

Origine des médicaments

Nouvelle origine de molécule active :

Marine :

- **trabectédine** issue d'une ascidie (Yondelis®) (anticancéreux),
- **halichondrines** (anticancéreux à l'état de recherche, non commercialisé)



Nouveaux exemples :

Minéral :

- **lithium** (trouble bipolaire/pathos psychiatriques)
- **paraffine** (constipation)
- **hydroxyde d'aluminium** (désordres gastriques)

Végétal :

- **quinine** extraite de l'écorce de quinquina utilisée comme antipaludéen
- **aspirine** identifiée à partir de feuille de saule

Les Xénobiotiques :

- Un PA naturel est une molécule active **EXACTEMENT** similaire au produit d'origine.
Ex : l'adrénaline synthétisée, utilisée comme mdc, est exactement la même que l'adrénaline endogène que le corps fabrique.
- Un xénobiotiques est un produit **entièrement synthétique** et pas trouvé dans l'organisme naturellement

Découverte des molécules actives

Découverte à partir d'effet indésirable :

Le Sildénafil :

- ↳ Initialement pour l'angor mais n'a pas obtenu l'AMM
- ↳ AMM pour dysfonctionnement érectile : Viagra
- ↳ AMM pour **HTAP** : **Revatio**



Nouveaux exemples dans la découverte au hasard :

Notion de **sérendipité** : faire par hasard des découvertes fructueuses

↳ **Anti épileptique :**



Année 60-70, les chercheurs découvrent une substance antiépileptique mais qui est très difficile à solubiliser. Ils cherchent donc un solvant et découvre que l'action anti épileptique du solvant est plus importante que celle de la molécule de départ : C'est le Valproate (**dépakine**) qui est donc utilisé ajd dans l'épilepsie et les troubles bipolaires mais qui a beaucoup d'effets tératogènes.

↳ **Sclérose en plaque :**

Pour développer un modèle animal de sclérose en plaque (maladie inflammatoire dirigée contre la myéline), des chercheurs synthétisent un polymère ressemblant à une des principales protéines de la myéline et l'injectent à des animaux pour déclencher une réaction auto- immune

→ les souris ne développent pas la maladie et au contraire, il "guérit" les souris atteintes d'inflammation du cerveau

C'est donc l'acétate de glatiramère (**Copaxone®**).

Le SRAA :

- Les médicaments sont utilisés dans l'HTA et l'insuffisance cardiaque.
- Introduction d'une 3eme catégories de médicaments (IEC, ARA II) :
 - ↳ **Inhibiteurs de la rénine** (Aliskiren, commercialisation arrêtée : trop d'EI chez les insuffisant rénaux et diabétiques, et pas assez d'effet thérapeutique)
- La sécurité sociale recommande de prescrire en **1ere intention** : IEC, et si trop d'EI : ARA2

HMG-CoA réductase :

Il existe **4** statines sur la marché

Les thérapies ciblées :

- Cancer du **sein** : surexpression du Rc HER2 → **Herceptin**
- Cancer du **sang** : → **Imatinib**
- Cancer **colorectaux** : surexpression de EGFR → **Cétuximab et Géfitinib**

Nouvel exemple dans processus pathologique :

Analyse du mécanisme d'action de médicaments déjà utilisés : neuroleptiques dans la schizophrénie → rôle du récepteur D2 de la dopamine dans la physiopathologie de la schizophrénie → Développement de **nouveaux antipsychotiques** plus spécifiques, plus efficace, avec moins d'EI qui agissent très spécifiquement aux niveaux des rc D2 (les neuroleptiques classiques agissaient sur un grand nombre de Rc ou neurotransmetteurs)



Nouveaux exemples dans découverte à partir d'une molécule déjà existante :

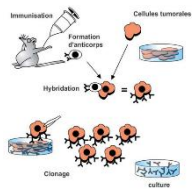
☞ **5-fluorouracile et capécitabine** : Le 5-fluorouracile (anticancéreux) est administré par voie injectable uniquement. → développement de la Capécitabine à partir du 5-fluorouracile, administrée par voie orale : bénéfice majeur pour le patient, avec propriétés optimisées

☞ **Oméprazole (Mopral) et Esoméprazole** : peu de différence en terme d'efficacité mais avantage financier (quand le brevet de l'Oméprazole est sorti, on a développé l'Esoméprazole : nouveau princeps avec nouveau brevet)

Les biothérapies

Mécanisme des Ac monoclonaux :

On administre des Ag à une souris → entraîne une immunisation la rate qui va produire des lymphocyte B.



En parallèle on extrait des cellules de myélomes à des souris malade.

On met en contact les LB et les cellules malades on obtient des cellules hybrides : propriétés immunitaires des LB et propriétés de prolifération des cellules myélomateuses.

Donc **LB+ cellules myélomateuses = hybridome**

Le principe de drug-repositioning :

On cherche de **nouvelles indications thérapeutique** pour un médicament qui existe déjà avec un AMM dans un domaine donné :

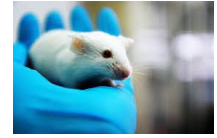
Ex : propranolol : AMM pour être un bêtabloquant

On a découvert un effet anti-angiogénique et anti cancéreux

Le screening

Screening secondaire :

- Tests sur les modèles animaux extrêmement encadrés (il faut être **diplômé**), soumis à un comité éthique.
- Stratégie de **drug-design** : par conception rationnelle de molécules s'appuyant sur la structure d'un ligand ou d'un modulateur naturel de la cible



Dans la sélection du candidat médicament :



Importance du **timing** : si on continue plus longtemps sur les recherches de synthèse, on pourrait trouver peut être des molécules plus intéressantes, mais plus on passe de temps sur ces recherches moins la commercialisation du médicament sera longue.